

Mod. C.E. - 1-4-7

PCT/IB 03 / 02.3.17

15.07.03

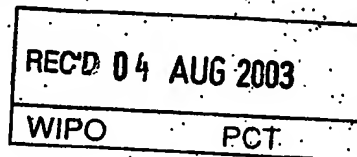
10/518091

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. TO2002 A 000521



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, 11

11 AUG 2003

IL DIRIGENTE

[Signature]

Best Available Copy

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO MODULO A
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione MEDESTEA RESEARCH AND PRODUCTION S.R.L. SR
 Residenza COLLERETTO GIACOSA TO codice 101152 (prov) TO
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome FRANCESCO SERRA ed altri _____ cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza (Isr. No. 908M) Jacobacci & Partners S.p.A.
 via Corso Regio Parco n. 27 città TORINO cap 10152 (prov) TO

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____

gruppo/sottogruppo _____

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI ACIDI POLICOSANOLICI E
POLICOSANOLI

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) CRAVOTTO GIANCARLO 3) _____
 2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE	
					Data	N° Protocollo
1) _____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____
2) _____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 2 PROV n. pag. 25 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazione (obbligatorio 1 esemplare)
 Doc. 2) 6 PROV n. tav. 60 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
 Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
 Doc. 4) 6 RIS designazione inventore
 Doc. 5) 6 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
 Doc. 6) 6 RIS autorizzazione o atto di cessione
 Doc. 7) 6 nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
confronta singole priorità	
____/____/____	____/____/____

8) attestati di versamento, totale lire DUECENTONOVANTUNO/80

FRANCESCO SERRA
(Isr. No. 908M)

obbligatorio

COMPILATO IL 17 06 2002 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

CONTINUA SINO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI

Jacobacci & Partners S.p.A.

C.G.I.A.A. DI TORINO

codice 01

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

2002 A 000521

L'anno mille novecento Due miladue

il giorno

Dieciassette

del mese di

Giugno

Il (I) richiedente (I) sopraindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

IL DEPOSITANTE

DINO CHIALE

C.G.I.A.A.

2° ufficio
 dell'ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

Daniela Beresio

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

NUMERO BREVETTO

10 2002 A 000 521

DATA DI DEPOSITO

DATA DI RILASCIO

17/06/2002

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

Residenza

MEDESTEA RESEARCH AND PRODUCTION S.R.L.
COLLERETTO GIACOSA TO

D. TITOLO

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI ACIDI POLICOSANOICI E
POLICOSANOLI

Classe proposta (sez./cl./sc./)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Il procedimento per la preparazione di un acido policosanoico o di un policosanolo comprende le operazioni di far reagire, secondo la reazione di olefinazione di Wittig o di Peterson, un iluro di fosforo di un n-alcano o, rispettivamente, il corrispondente α -silylcarbanione con un acido n-alcanoico, formulato in posizione terminale, o il suo corrispondente estere C1-C4 alchilico per ottenere il prodotto di addizione costituito dall'acido o alchilestere policosanoico, e l'idrogenazione catalitica di detto acido o alchilestere policosanoico sul doppio legame per ottenere il corrispondente composto saturo.

C.C.I.A.A.
Torino

M. DISEGNO



DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"Procedimento per la preparazione di acidi policosanoici e policosanoli"

Di: MEDESTEA RESEARCH & PRODUCTION S.r.l., nazionalità italiana, Via Ribes, 5, 10010 COLLERETTO GIACOSA (Torino)

Inventore designato: Giancarlo CRAVOTTO

Depositata il: 17 giugno 2002

 2002 A 000521

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento di sintesi per la preparazione di acidi policosanoici e policosanoli.

Con il termine di policosanoli si intendono indicare alcoli alifatici primari a lunga catena lineare, aventi da 20 a 36 atomi di carbonio; di particolare interesse, nell'ambito dell'invenzione, sono i composti aventi da 26 a 30 atomi di carbonio.

I policosanoli sono noti come composti ad attività farmacologica, particolarmente nel trattamento dell'ipercolesterolemia; è altresì noto il loro impiego come agenti anti-infiammatori ed anti-trombotici, nonché la loro attività nel miglioramento dell'attività sessuale.

PR/cp

JACOBACCI & PARTNERS SpA

Tipicamente, miscele di policosanoli sono ottenute mediante procedimenti di estrazione da cere naturali, come ad esempio cera d'api, cera di canna da zucchero e cera di riso.

I procedimenti di estrazione con solvente da sostanze naturali portano all'ottenimento di miscele complesse di policosanoli, da cui è possibile ricavare un singolo composto di interesse solo a seguito di costose operazioni di purificazione.

Ad esempio, EP-A-0 619 802 descrive una miscela di policosanoli, ottenuta da canna da zucchero che contiene - come componenti principali - 1-ottacosanolo e 1-triacontanolo unitamente a quantità minori di 1-tetracosanolo, 1-eptacosanolo, 1-dotriacontanolo e 1-tetratriacontanolo.

Sono altresì noti procedimenti per la preparazione di policosanoli mediante riduzione dei corrispondenti acidi n-alcanoici o acidi policosanoici, ottenuti per via di sintesi.

Il brevetto US 4 294 770 descrive un procedimento per la sintesi di acidi n-alcanoici a lunga catena, utili come intermedi per la preparazione dei corrispondenti policosanoli, mediante reazione di trialogenometano con normal- α -olefine, aventi da 25 a 35 atomi di carbonio in presenza di un inizia-

tore radicalico e successiva idrolisi alcalina del trialogenoalcano così ottenuto. Uno svantaggio relativo a tale procedimento risiede nella non disponibilità commerciale di normal- α -olefine aventi da 25 a 35 atomi di carbonio allo stato puro, per cui il procedimento non consente l'ottenimento di acidi policosanoici e dei corrispondenti policosanoli sostanzialmente puri, se non a prezzo di costose operazioni di purificazione.

Uno scopo della presente invenzione è quello di fornire un procedimento perfezionato che consenta la produzione di acidi policosanoici e/o policosanoli con un numero limitato di passaggi di sintesi a partire da reagenti commercialmente disponibili e di basso costo.

Un altro scopo dell'invenzione è quello di fornire un procedimento che consenta di ottenere singoli policosanoli ed acidi policosanoici di elevata purezza.

In vista di tali scopi, costituisce oggetto dell'invenzione un procedimento come definito nelle rivendicazioni che seguono.

Il passaggio chiave della sintesi secondo l'invenzione è una reazione di olefinazione di Wittig (cfr. Merck Index, 12a ed., ONR-99 e riferimenti

bibliografici ivi citati), in cui un iluro di fosforo di un alcano lineare viene fatto reagire con un acido n-alcanoico, formilato in posizione terminale o con il suo corrispondente alchilestere (preferibilmente alchile inferiore avente da 1 a 4 atomi di carbonio) per dare il prodotto di addizione costituito dall'acido o alchilestere alchenoico, avente la lunghezza di catena desiderata.

In alternativa, è possibile operare secondo la reazione di olefinazione di Peterson (Merck Index, 12a ed., ONR-69) che utilizza, in luogo del suddetto iluro di fosforo, l' α -sililcarbanione di un alcano lineare; tuttavia, la reazione di Peterson è meno preferita per la maggior difficoltà di formazione degli α -sililcarbanioni.

Il procedimento secondo l'invenzione è applicabile alla preparazione di policosanoli ed acidi policosanoici, aventi in generale da 20 a 36 atomi di carbonio e preferibilmente aventi da 26 a 30 atomi di carbonio; i composti di maggiore interesse essendo l'octacosanolo e l'acido octacosanoico ed i loro omologhi C_{27} .

In generale, per la preparazione dei composti desiderati di formula $CH_3-(CH_2)_p-R$, dove:



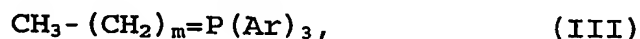
JACOBACCI & PARTNERS SpA

p è un numero intero, preferibilmente da 22 a 34, o più preferibilmente da 24 a 28, e

R è $-\text{CH}_2\text{OH}$, oppure $-\text{COOR}_1$ con R_1 è uguale ad idrogeno o alchile inferiore $\text{C}_1\text{-C}_4$

è possibile variare la lunghezza di catena di entrambi i reagenti.

Ad esempio, nella reazione di Wittig si utilizza un iluro di fosforo di formula:

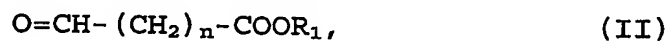


in cui:

m è un numero intero da 8 a 22 atomi di carbonio, e

Ar è arile o alchile $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferibilmente fenile,

che è fatto reagire con un composto di formula



in cui:

n è un numero intero da 6 a 12, e

R_1 ha il significato precedentemente definito

ed in cui:

$n + m$ è uguale a p.

Analoghe considerazioni valgono in relazione alla reazione di Peterson.

Tuttavia, nella forma preferita di attuazione, policosanoli ed acidi policosanoici aventi la lunghezza di catena desiderata sono preparati utilizzando l'acido 10-formil-undecilenico, o il corri-

spondente estere alchilico, variando la lunghezza di catena dell'iluro di fosforo del n-alcane.

In questa forma di attuazione preferita, si utilizza come reagente di partenza l'acido 10-undecenoico che costituisce un prodotto commercialmente disponibile, in forma altamente purificata (purezza 99%), e di basso costo.

In questa forma di attuazione, l'acido 10-undecenoico viene preferibilmente protetto mediante reazione di esterificazione e l'estere dell'acido undecilenico così ottenuto è poi sottoposto a demolizione ossidativa dell'insaturazione terminale ad aldeide.

E' tuttavia possibile procedere direttamente alla demolizione ossidativa senza preventiva esterificazione.

Ad esempio, si opera secondo le fasi operative che seguono:

1. Esterificazione dell'acido undecilenico con alcol (metanolo)

Metodo a)

La reazione è catalizzata con acido (preferibilmente acido p-toluensolfonico) e si scalda a ricadere in solvente (preferibilmente toluene) in presenza di metanolo; si allontana l'acqua con un

distillatore tipo Dean Stark o Markusson.

Metodo b)

La reazione è condotta sotto agitazione (magnetica) a temperatura ambiente in metanolo in presenza di acetilcloruro come catalizzatore, con tempi di reazione dell'ordine di 7 ore.

1.1 Demolizione ossidativa dell'alchene terminale ad aldeide

Metodo a)

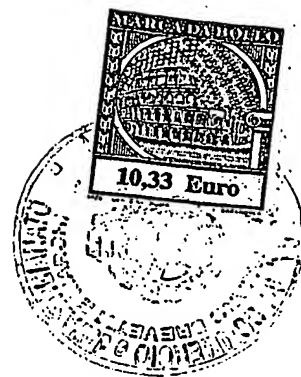
L'ossidazione è effettuata con quantità catalitiche di osmio tetrossido (ad esempio 0,01 equivalenti molari, soluzione 0,2 M in toluene) e sodio periodato in soluzione etere/acqua, sotto agitazione a temperatura ambiente per tempi di circa 3 ore.

Metodo b)

Con osmio tetrossido catalitico (ad esempio 0,005 equivalenti molari, soluzione 0,2 M in toluene) e periodato di metallo alcalino (sodio) in soluzione acetone/acqua sotto agitazione a temperatura ambiente ed in presenza di N-metilmorfolina N-ossido come coossidante, con tempi dell'ordine di circa 90 minuti.

Metodo c)

Con permanganato di metallo alcalino (potassio), preventivamente miscelato con allumina acida



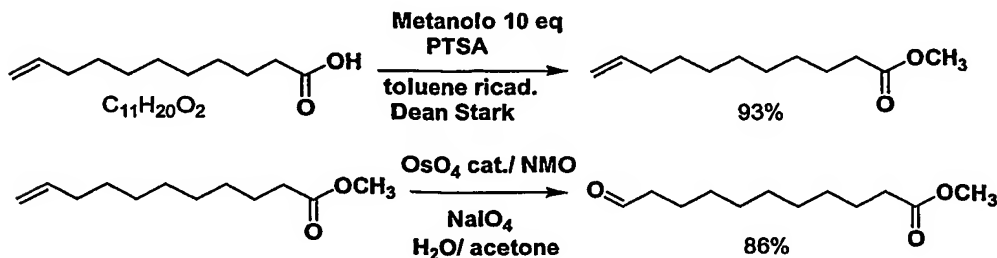
in rapporto preferibilmente 1:2,5 ed una pari quantità in peso di acqua sotto agitazione in diclorometano; assieme all'aldeide viene ottenuto circa il 10% del corrispondente acido carbossilico.

Metodo d)

Con permanganato di metallo alcalino (potassio) e periodato di metallo alcalino (sodio) in acqua con energica agitazione a temperatura ambiente.

Tenuto conto dei costi dell'osmio tetrossido (OsO_4) o dell'equivalente potassio osmiato ($\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) il metodo b) sopra citato, che permette l'utilizzo di basse quantità catalitiche di osmio in presenza di un coossidante, quale N-metilmorfolina N-ossido, è ovviamente preferito.

Lo schema che segue riassume le condizioni di reazione sopra riportate, secondo la forma di attuazione preferita che utilizza l'acido 10-undecilenico.



L'iluro di fosforo di n-alcane, utilizzato nella reazione di Wittig, è preparato mediante rea-

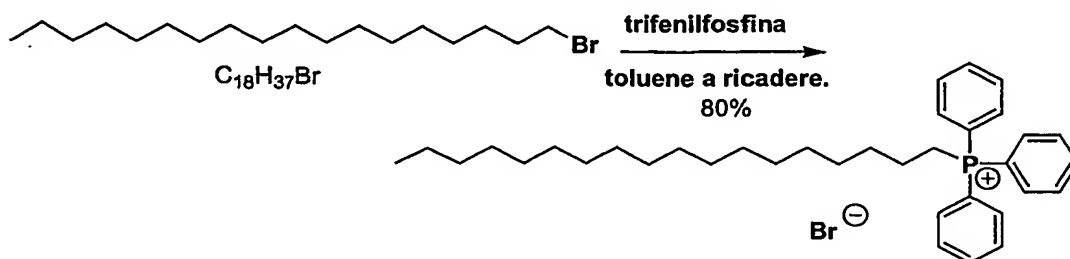
zione del corrispondente alogeno derivato (dove alogeno è preferibilmente bromo o cloro) con trifenilfosfina, preferibilmente in solvente altobollente (toluene) sotto riscaldamento a ricadere; al termine della reazione, la soluzione viene concentrata e si precipita il sale di fosfonio, preferibilmente con etere.

Per la preparazione di octacosanolo ed acido octacosanoico, 1'-1-bromooctadecano costituisce un reagente ampiamente disponibile commercialmente, con elevata purezza (almeno 96%) e di basso costo.

Lo schema che segue illustra la preparazione del sale di fosfonio dell'1-bromooctadecano.

2. Preparazione del sale di fosfonio dell'1-bromooctadecano

Si scalda a ricadere con trifenilfosfina in toluene per 24 ore; si concentra la soluzione e si precipita il sale di fosfonio con etere.



3. Reazione di Wittig

La reazione di Wittig può essere condotta utilizzando l'acido n-alcanoico, formilato in posizione terminale, o il corrispondente alchilestere, preferibilmente il metilestere, operando secondo le condizioni di reazione che seguono.

A) Reazione condotta sull'estere alchilico: il sale di fosfonio (preferibilmente bromuro) del n-alcano è convertito in iluro di fosforo per reazione con una base forte (preferibilmente butillitio) in solvente eterico, preferibilmente tetraidrofurano; la conversione è caratterizzata dal viraggio dal giallo all'arancio intenso. Quindi si gocciola la soluzione di aldeide, preferibilmente in tetraidrofurano, preparata al punto 1 che precede, ottenendo la miscela cis-trans del policosenoato di alchile C₁-C₄.

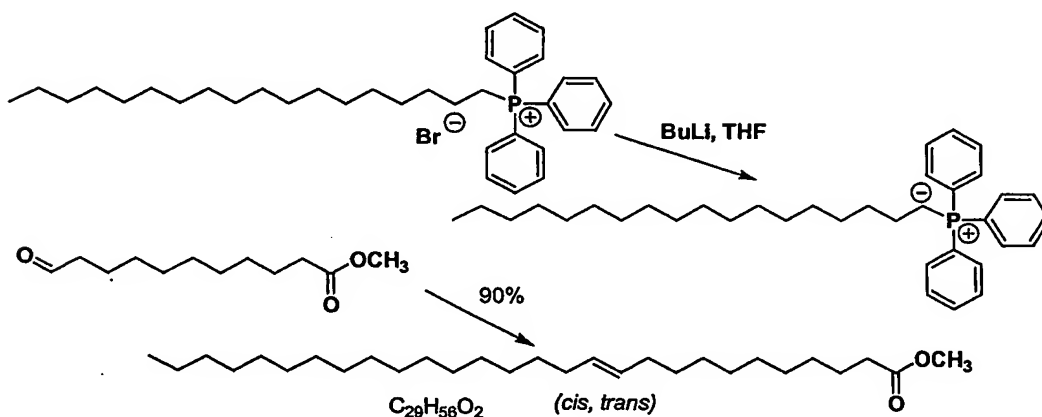
B) Sull'acido:

1. si prepara l'iluro di fosforo per reazione del sale di fosfonio (bromuro) del n-alcano con una base forte; le condizioni preferite contemplano l'impiego di almeno due equivalenti molari di base forte (butillitio) in THF per salificare la funzione carbossilica presente nel formil-acido la cui soluzione (preferibilmente in tetraidrofurano) è successivamente aggiunta goccia a goccia, ottenendo la

miscela cis-trans dell'acido policosenoico desiderato.

2. Si prepara dapprima il sale sodico dell'acido n-alcanoico, formilato in posizione terminale con sodio idruro in tetraidrofurano; si evapora il solvente e quindi si procede come al punto A sopra riportato.

La reazione di Wittig, relativa alla preparazione di octacosenoato di metile cis-trans con l'impiego di 10-formil-decanoato di metile, è illustrata nello schema che segue.



Gli esteri alchilici C₁-C₄ (componente alcolica), monoinsaturi (C-9) aventi da 20 a 36 atomi di carbonio (componente acida) costituiscono nuovi intermedi sintetici, oggetto della presente invenzione.

4. Il suddetto estere alchilico monoinsaturo o il



corrispondente acido è poi sottoposto ad idrogenazione catalitica del doppio legame, ad esempio operando con palladio su carbone, per ottenere il corrispondente composto saturo. Le condizioni di idrogenazione catalitica sono di per sé note e non richiedono ulteriore illustrazione.

Quando la reazione di Wittig è attuata con l'impiego dell'estere alchilico sopra citato, il policosanolo desiderato può essere ottenuto mediante riduzione dell'estere saturo (previa idrogenazione catalitica dell'olefina), ad esempio con litio alluminio idruro in tetraidrofurano, per 3 ore a temperatura ambiente sotto agitazione.

Alternativamente, l'estere saturo ottenuto per idrogenazione catalitica è convertito in acido policosanoico mediante idrolisi alcalina.

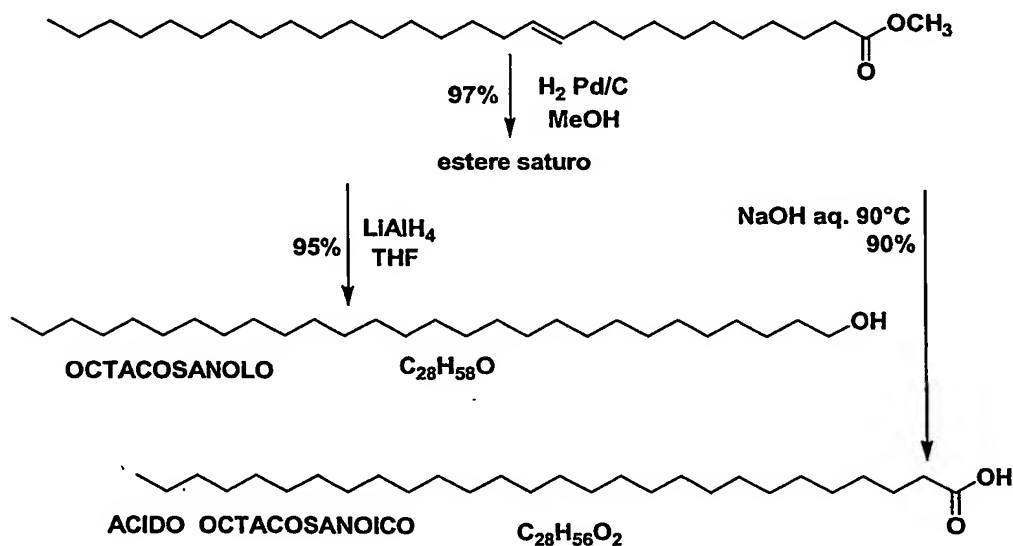
A titolo di esempio, l'idrolisi dell'estere può essere condotta secondo i metodi che seguono:

- a) idrolisi dell'estere con NaOH acquosa scaldando a 90°C per 2 ore;
- b) idrolisi dell'estere ad acido con potassa caustica in soluzione idroalcolica;
- c) idrolisi dell'estere con LiOH in soluzione idroalcolica.

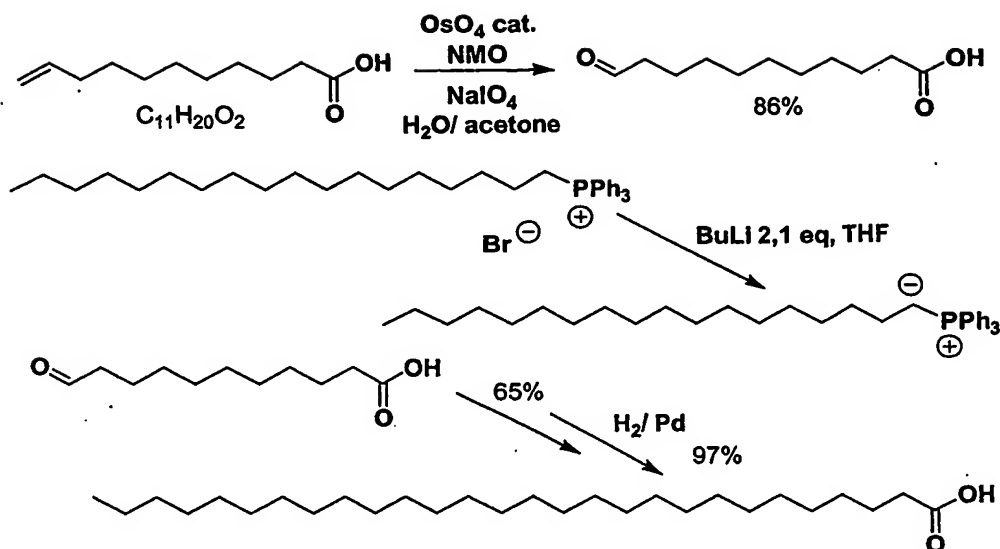
Come precedentemente indicato, la reazione di

idrogenazione catalitica è preferibilmente attuata direttamente sull'alchilestere insaturo in vista della migliore solubilità dell'estere in solvente idroalcolico; tuttavia, rientra nell'ambito dell'invenzione un procedimento in cui l'idrogenazione catalitica è attuata sull'acido policosenoico o policosenolo.

Lo schema che segue illustra le fasi di reazione per la conversione di octacosenoato di metile cis-trans in octacosanolo ed acido octacosanoico.



Lo schema di sintesi dell'acido octacosanoico, senza protezione dell'acido undecilenico, è illustrato nello schema che segue.



Si intende che in questo schema di reazione, gli acidi n-alcanoici direttamente ottenuti possono essere, qualora desiderato, convertiti in corrispondenti alcoli mediante note reazioni di riduzione.

D'altro canto, gli acidi policosanoici e particolarmente l'acido octacosanoico sono composti utili di per sé in vista della loro potente attività nel trattamento dell'ipercolesterolemia, nonché anti-trombotica ed anti-infiammatoria.

L'analisi HPLC, NMR, la spettrometria di massa (EI-MS e CI-MS) e gascromatografica dei prodotti ottenuti ha confermato l'assoluta purezza dei campioni.

Negli schemi di reazione, riportati nella pre-

sente descrizione, le condizioni di reazione sono da intendersi come esemplificative e non limitative.

La preparazione di acido octacosanoico e di octacosanolo è ulteriormente descritta negli esempi specifici di attuazione che seguono.

Esempio 1 - Estere metilico dell'acido undecilenico

A 15 g di acido undecilenico (81,4 mmol), sciolti in 35 ml di toluene anidro, in un pallone da 100 ml a due colli, sono aggiunti 7 ml di metanolo e una punta di spatola di acido p-toluen solfonico. Si scalda a ricadere per 8 h con distillatore tipo Dean Stark o Markussen separando l'acqua di esterificazione. Tutta la vetreria utilizzata è stata precedentemente anidrificata in stufa a 120°C. L'andamento della reazione è monitorato per TLC (lastrine in gel di silice), eluente Esano/EtOAc 7:3. R_f estere = 0,64.

Work-up: il prodotto è stato diluito con EtOAc, lavato per due volte con una miscela di NaHCO_3 / H_2O 1:1, ulteriormente con H_2O , soluzione satura di NaCl ed anidrificato su Na_2SO_4 . Si ottengono 15 g (73,0 mmol), (Resa 93%). Eventuali tracce di acido di partenza sono eliminabili mediante filtrazione su letto di allumina.



Esempio 2 - 10-formil decanoato di metile

In un pallone da 500 ml a 40,86 g dell'estere metilico dell'acido undecilenico (0,206 mmol), sciolti in 100 ml di una miscela H₂O/acetone 1:1, si aggiungono 2,5 ml di una soluzione 0,2 M di OsO₄ in toluene (0,005 eq; 1,03 mmol) e 24,13 g di *N*-metilmorfolina-*N*-ossido (1 eq). Si lascia in agitazione per quindici minuti a 0°C in ghiaccio. Sono stati successivamente aggiunti 79,31 g di NaIO₄ (1,8 eq; 0,37 mmol) in piccole porzioni per 40 minuti a temperatura ambiente. La reazione è seguita per TLC (lastrine in gel di silice), eluente Esano/EtOAc 7:3 R_f prodotto = 0,5.

Work-up: il prodotto viene filtrato su un imbuto con setto poroso sinterizzato, diluito con EtOAc, lavato con soluzione satura di NaCl ed anidrificato su Na₂SO₄. Il prodotto è stato ulteriormente purificato su colonna cromatografica di gel di silice (CC) eluente Esano/EtOAc 9:1. Si sono ottenuti 35,3 g di 10-formildecanoato di metile (176,6 mmol). (Resa 86%).

Esempio 3 - Sale di fosfonio dell'1-bromooctadecano

In un pallone da 250 ml a 30 g di 1-bromooctadecano (0,09 mmol), sciolti in 80 ml di toluene anidro, è stato aggiunto 1 eq di trifenilfosfina

(24,6 g). Si scalda a ricadere in un mantello riscaldante per 24 ore. Si raffredda in bagno di acqua e ghiaccio per circa 10 minuti, quindi si aggiungono circa 15 ml di etere etilico. Precipita copiosamente il sale di fosfonio che viene filtrato su un imbuto con setto poroso sinterizzato e lavato con circa 50 ml di etere. Si ottengono 41 g di un solido roseo perlaceo (71,2 mmol). (Resa 80%).

Esempio 4 - Estere metilico dell'acido 10-octacosenoico

In un pallone a due colli da 1 l si sono sciolti, in 350 ml di THF anidro, 32 g di sale di fosfonio (56,0 mmol) in agitazione magnetica in atmosfera di azoto. Tutta la vetreria utilizzata è stata precedentemente anidrificata in stufa a 120°C. Si gocciolano lentamente 1,05 eq di soluzione di BuLi (1,6 M in esano) (34 ml); la miscela di reazione si colora progressivamente in arancio-rosso, indice della formazione dell'iluro. Dopo circa 20 minuti sono stati sgocciolati lentamente 5 ml di una soluzione contenente 10,08 g di 10-formildecanoato di metile (0,9 eq; 50,4 mmol); durante l'aggiunta dell'aldeide il colore della soluzione diventa giallo-arancio. Si lascia in agitazione magnetica per una notte. La reazione è controllata per TLC (lastrine

in gel di silice), eluente Esano/EtOAc 9:1. R_f prodotto = 0,65.

Work-up: il prodotto è stato diluito con una soluzione di HCl 0,1 N ed estratto con EtOAc; si lava con soluzione satura di NaCl e si anidrifica su Na_2SO_4 . Si sono ottenuti 19,2 g di prodotto (45,1 mmol). (Resa 90%).

Esempio 5 - Acido 10-octacosenoico

In pallone da 100 ml si scaldano 5 g di estere metilico dell'acido 10-octacosenoico (11,8 mmol) in miscela con una soluzione acquosa di NaOH 3,5 N (30 ml) a 90°C per 3 ore. La reazione è controllata per TLC (lastrine in gel di silice), eluente Esano/EtOAc 8:2. R_f prodotto = 0,31.

Work-up: la miscela è stata acidificata con HCl 1 N ed estratta con CH_2Cl_2 . Si lava la fase organica con soluzione satura di NaCl e si anidrifica su Na_2SO_4 . Si ottengono 4,48 g di acido 10-octacosenoico (10,6 mmol). (Resa 90%).

Esempio 6 - Acido octacosanoico

4,48 g di acido 10-octacosenoico (10,6 mmol) sciolti in 30 ml di metanolo sono sottoposti ad idrogenazione catalitica con palladio su carbone in idrogenatore Parr a 25 atm. a circa 45°C (6 ore). Si filtra su letto di celite in imbuto con setto

poroso sinterizzato e si evapora il solvente sotto vuoto. TLC (lastrine in gel di silice) eluente Esano/EtOAc 8:2. R_f prodotto = 0,30. Si ottengono 4,32 g (10,2 mmol). (Resa 96 %).

Esempio 7 - 10-octacosenolo

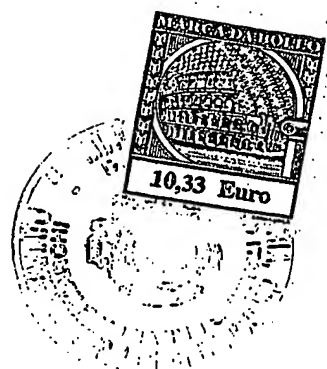
In un pallone da 100 ml sono stati introdotti 8 g di estere metilico dell'acido 10-octacosenoico (19,0 mmol), sciolti in 30 ml di THF anidro, ed 1,44 g di LiAlH_4 (2 eq) suddivisi in due porzioni (la seconda dopo 2 ore). Si lascia in agitazione magnetica, in atmosfera di N_2 , per 4 ore. La reazione è controllata per TLC (lastrine in gel di silice), eluente Esano/EtOAc 9:1. R_f prodotto = 0,58.

Work-up: la miscela è stata acidificata con H_2SO_4 0,2 N ed estratta con CH_2Cl_2 . Si lava la fase organica con soluzione satura di NaCl e si anidrifica su Na_2SO_4 . Si sono ottenuti 7,36 g di prodotto (18,0 mmol). (Resa 95%).

Esempio 8 - Octacosanolo

7,36 g di octacosenolo (18 mmol) sciolti in 30 ml di metanolo sono sottoposti ad idrogenazione catalitica con palladio su carbone in idrogenatore Parr a 25 atm. (6 ore). Si filtra su letto di celite in imbuto con setto poroso sinterizzato e si

evapora il solvente sotto vuoto. Si ottengono 7,14 g (17,5 mmol). (Resa 97%). TLC (lastrine in gel di silice) eluente Esano/EtOAc 9:1. R_f prodotto = 0,57.



JACOBACCI & PARTNERS SpA

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di un acido policosanoico o di un policosanolo, caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di:

a) far reagire, secondo la reazione di olefinazione di Wittig o di Peterson, un iluro di fosforo di un n-alcano o, rispettivamente, il corrispondente α -sililcarbanione con un acido n-alcanoico, formato in posizione terminale, o con il suo corrispondente estere alchilico per ottenere il prodotto di addizione costituito dall'acido o alchilestere policosanoico.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, per la preparazione di un acido policosanoico o di un policosanolo di formula (I):



in cui

R è $-\text{COOH}$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$ e

p è un intero da 22 a 34,

caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di far reagire un composto di formula (II):

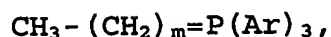


in cui

R₁ è idrogeno o C₁-C₄ alchile e

n è un intero da 6 a 12,

con un iluro di fosforo di formula (III):



in cui

m è un intero da 8 a 22,

Ar è arile o alchile

ed in cui

$n + m = p$.

3. Procedimento secondo le rivendicazioni 1 o 2, caratterizzato dal fatto che comprende inoltre

b) l'idrogenazione catalitica di detto acido o alchilestere policosenoico sul doppio legame per ottenere il corrispondente composto saturo.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che si utilizza un composto di formula (II), in cui R_1 è alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio ed in cui il C_1 - C_4 alchilestere di acido policosanoico, ottenuto dallo stadio b), è convertito nel corrispondente policosanolo mediante riduzione di detto estere ad alcol in presenza di un agente riducente.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che si utilizza un composto di formula (II), in cui R_1 è alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio ed in cui il C_1 - C_4 alchilestere di acido policosanoico, ottenuto dallo stadio b), è

convertito nel corrispondente acido policosanoico mediante idrolisi basica.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che si utilizza un composto di formula (II), in cui R_1 è idrogeno per ottenere, come prodotto di reazione dello stadio b), un acido policosanoico.

7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 2 a 6, caratterizzato dal fatto che detto composto di formula (II) è ottenuto mediante demolizione ossidativa ad aldeide del corrispondente alchene terminale.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detta demolizione ossidativa è attuata con sodio periodato, in presenza di quantità catalitiche di osmio tetrossido.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detta demolizione ossidativa è attuata in presenza di quantità catalitiche di osmio tetrossido con sodio periodato e N-metilmorfolina N-ossido come coossidante.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detta demolizione ossidativa è attuata con l'impiego di permanganato di metallo alcalino in presenza di allumina acida.



11. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detta demolizione ossidativa è attuata con permanganato di metallo alcalino e sodio periodato.

12. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 2 a 11, caratterizzato dal fatto che detto composto di formula (II) è l'acido 10-formil-undecilenico o il 10-formil-decanoato di C₁-C₄ alchili.

13. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che detto iluro di fosforo di n-alcano è preparato mediante reazione del corrispondente n-alcano alogeno sostituito in posizione terminale con trifenilfosfina per ottenere il sale di fosfonio dell'aloalcano e conversione di detto sale di fosfonio in iluro di fosfonio in presenza di una base forte.

14. Procedimento secondo la rivendicazione 13, in cui detta base forte è butillitio.

15. Procedimento secondo le rivendicazioni 13 o 14, in cui detto iluro di fosforo di n-alcano è l'iluro di fosforo di octadecano.

16. Estere alchilico C₁-C₄ dell'acido policosenoico (C₂₀-C₃₆) utile come intermedio nella preparazione di acido policosanoico o policosanolo.

JACOBACCI & PARTNERS SPA

PER INCARICO
FRANCESCO SERRA
(15.11.1984)